Aus der Klinik für Kinderkrankheiten der
Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. A. Windorfer

Der Nitratgehalt des Urins bei Kindern im Hinblick auf die biochemischen Nachweismethoden zur Erfassung von Bakteriurien unter besonderer Berücksichtigung des Nitrit-Tests

Inaugural-Dissertation zur
Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

1969

Vorgelegt von Horst Fuchs aus Nürnberg

1970 M 229

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Krönke
Referent: Priv. Doz. Dr. U. Stephan
Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 1969

Aus der Univ.-Kinderklinik Erlangen-Nürnberg (Direktor: Professor Dr. A. Windorfer)

Untersuchungen über den Nitratgehalt des Urins von Kindern. Prüfung einer biochemischen Nachweismethode zur Erfassung von Bakteriurien

Von H. Fuchs und U. Stephan

Mit 3 Tabellen

Sonderdruck aus „Arichv für Kinderheilkunde", Band 180, Heft 1, 1969

Ferdinand Enke Verlag Stuttgart

Zur Diagnose der Pyelonephritis und ihres asymptomatischen Vorstadiums ist die bakteriologische Untersuchung des Urins notwendig. Dabei ist es nicht allein mit dem Keimnachweis getan. Erst Keimzählung, Keimdifferenzierung und Testung der Keime gegen Antibiotika geben ein vollständiges Bild ab.

Da dieses Vorgehen aus verschiedenen Gründen nur sehr selten möglich ist, bieten sich für die übrigen Fälle semiquantitative oder indirekte Methoden an. Dazu gehören die mikroskopische Untersuchung des gefärbten oder ungefärbten Nativurins oder Urinsediments, die Kreuzstrichmethode, der TTC*)-Test und der Nitrittest (Niturtest®). Mit dem Niturtest® wird das durch reduzierende Bakterien aus dem Nitrat im Urin gebildete Nitrit nachgewiesen. Die Verfärbung des in den frisch entleerten Harn einzutauchenden Teststäbchens beruht auf der Griesschen Reaktion.

Auf die verschiedenen Vorteile dieses Tests für die innere Medizin hat kürzlich Böhme hingewiesen. Ebenso wie Merrill berichtete er davon, daß es möglich sei, durch orale Nitratgabe am Abend vor der Testung des Urins die Trefferquote deutlich zu erhöhen. Dies spricht dafür, daß in einem Großteil der Fälle mit vorher falsch-negativem Resultat die Nitrataufnahme mit der Nahrung nicht ausreichend war.

Uns interessierte daher die Frage, ob auch bei Säuglingen und Kindern die Nitrataufnahme mit der Nahrung einer der limitierenden Faktoren bei der Anwendung des Niturtests® sein kann.

Methodik

Urine stationärer Patienten wurden mit Hilfe des Niturtestes® qualitativ auf Nitrat bzw. daraus gebildetes Nitrit untersucht. In Abhängigkeit von verschiedenen, voneinander abgrenzbaren Kostformen ordneten wir die Kinder sechs verschiedenen Altersgruppen zu (Tab. 1). Eine gezielte Auswahl der Patienten für diese Studie erfolgte nicht, da repräsentative Aussagen über die Nitratausscheidung erarbeitet werden sollten.

Zur Gewinnung des Untersuchungsmaterials forderten wir die älteren Kinder auf,

*) Triphenyltetrazoliumchlorid

bei der Miktion ihren Harn in ein gereinigtes Gefäß zu entleeren, aus dem dann die zu verarbeitende Urinprobe entnommen wurde. War dieses Vorgehen aus Altersgründen nicht möglich, wurde ein Colostomiebeutel über das Genitale geklebt und der darin gesammelte Urin später in ein Reagenzglas übergeführt.

Tab. 1.

Gruppe	Alter der Probanden	Charakteristik der Nahrung
I	1.— 7. Tag	Muttermilch + 50 ml Pelargon
II	1.— 3. Monat	Hippon I
III	4.—12. Monat	Hippon I, II, Breikost
IV	1.— 3. Jahr	Kleinkinderkost
V	4.— 6. Jahr	Kinderkost
VI	7.—12. Jahr	Kinderkost

Die weitere Verarbeitung des Untersuchungsmaterials erfolgte in verschiedenen Stufen:

1. Der Urin wurde zunächst mittels Niturtest® auf Nitrit geprüft. Fiel dieser Test positiv aus, unterblieb jede weitere Untersuchung, da dieses nachweisbare Nitrit nur durch die Tätigkeit von Bakterien in den ableitenden Harnwegen aus dem Nahrungsnitrat gebildet worden sein konnte.
2. Da die Nachweismethode für Nitrat wesentlich unempfindlicher ist als die für Nitrit, führten wir in den übrigen Urinen zunächst das eventuell vorhandene Nitrat in Nitrit über. Dazu beimpften wir die Urine mit in der Wachstumsphase befindlichen E. Coli-Keimen und gaben außerdem zur Erzielung optimaler Verhältnisse Nährbouillon hinzu. Der Urin wurde dann bei 37° im Wasserbad inkubiert und nach einer bzw. drei Stunden auf gebildetes Nitrit mittels Niturtest® (Empfindlichkeit 0,5 mg/100 ml) geprüft.

Zur Kontrolle des Verfahrens wurde ein aliquoter Teil des Urins mit Kaliumnitrat versetzt, ebenfalls mit Bakterien beimpft und auch inkubiert. In dieser Probe mußte nach der Inkubation der Niturtest® positiv ausfallen, wenn der Versuch gewertet werden sollte (Tab. 2).

Tab. 2. Möglichkeiten der Testung mittels Niturtest nach Inkubation der Urine und Interpretation dieser Ergebnisse

	Kontrolle (mit Nitratzugabe)	Test (ohne Nitratzugabe)	Interpretation des Ergebnisses	Zahl der Fälle
1	+	+	Urin enthält ausreichend Nitrat	232
2	+	∅	Urin enthält kein oder zu wenig Nitrat	76
3	∅	∅	Versuch wegen der Anwesenheit von Hemmstoffen im Urin (Antibiotika) nicht verwertbar	48
4	∅	+	nicht erklärbarer Fehler im Testansatz, Versuch nicht verwertbar	4

In 48 Fällen blieb der Niturtest im Kontrollröhrchen negativ. Als Ursache wurde eine gleichzeitige bzw. erst kurz vorher beendete Antibiotikamedikation ermittelt. Durch die Anwesenheit antibiotisch-aktiver Substanz im Urin war der Stoffwechsel der Impfkeime und damit auch die Reduktion des Nitrat zu Nitrit gehemmt worden.

Ergebnisse und Diskussion

Die mit der beschriebenen Methode in der Zeit vom 1. XI. 1967 bis 28. II. 1968 erzielten Ergebnisse an insgesamt 308 Urinen von 300 Patienten sind in der Tab. 3 aufgeführt.

Tab. 3.

Altersgruppe	Anzahl der untersuchten Urine	bereits bei Vortestung nitritpositive Urine	nitrathaltige Urine (Niturtest positiv nach Inkubation)	nitratfreie oder nitratarme Urine (Niturtest auch nach Inkubation negativ)
1.— 7. Tag	33	2	5	26 (79 %)
1.— 3. Monat	56	2	34	20 (36 %)
4.—12. Monat	71	7	50	14 (20 %)
1 — 3 Jahre	50	9	37	4 (8 %)
4 — 6 Jahre	48	3	44	1 (2 %)
7 —12 Jahre	50	3	36	11 (22 %)
alle Altersstufen	308	26	206	76

Überraschend dabei war der Befund, daß in unserem unselektierten Krankengut 26 der 308 untersuchten Urine, das sind 8,4 %, einen positiven Niturtest® im Spontanurin aufwiesen. Die Erklärung für diese Tatsache liefert die Feststellung, daß die Gefäße für die Urinaufbewahrung nicht steril waren, daß außerdem bei den kleineren Kindern die auf das Genitale geklebten Colostomiebeutel eine keimfreie Entnahme des Urins unmöglich machten und daß die Urine vor der Verarbeitung meist mehrere Stunden bei Zimmertemperatur standen. Bei der Kontrolle der Patienten, von denen diese Urine stammten, konnte in keinem Fall eine signifikante Bakteriurie nachgewiesen werden.

Bei jungen Säuglingen überwiegen die nitratfreien bzw. nitratarmen Urinproben. Dies ist verständlich, da diese Säuglinge neben der nitratfreien Muttermilch nur eine Flaschenmahlzeit täglich erhielten. Das dazu verwendete Pelargon® ist zwar auch nitratfrei, als Nitratquelle kommt aber das zur Bereitung dieser Nahrung verwendete Leitungswasser in Frage.

Nach Auskunft der Erlanger Wasserwerke enthält das Wasser hier 15 bis 25 mg/l Nitrat. Dies würde bedeuten, daß bei Verwendung von 50 ml Wasser für eine Flaschenmahlzeit der Säugling lediglich 1 mg Nitrat/Tag auf-

nimmt. Man kann nun annehmen, daß kurze Zeit nach der Fütterung, also nach der Aufnahme des Salzes, bald auch die maximale Nitratausscheidung erfolgt. Die nitrathaltigen Säuglingsurine wären dann solche, die während dieser Zeit gewonnen wurden, die nitratfreien bzw. nitratarmen solche, die zu anderen Tageszeiten entleert wurden. Weitere Untersuchungen zu dieser Arbeitshypothese laufen.

In den übrigen untersuchten Altersgruppen überwogen die nitrathaltigen Urine. Ihr relativer Anteil schwankte zwischen 64 und 98 %, eine Altersabhängigkeit war nicht erkennbar.

Aus den vorliegenden Ergebnissen stellt sich die Frage nach ihrer allgemeinen Anwendbarkeit. Die vorliegenden Untersuchungen wurden bei stationär behandelten Kindern durchgeführt. Es ist jedoch unseres Erachtens nach unwahrscheinlich, daß gleichartige Untersuchungen bei Kindern ambulanter Patienten unterschiedlichen Alters andere Ergebnisse bringen, da die Nitratzufuhr durch das Wasser als entscheidende Quelle für die Nitratausscheidung anzusehen ist und da diese Wasserzufuhr zwar stark variabel sein, jedoch nicht fehlen kann. Zur Bestätigung dieser Annahme laufen entsprechende Untersuchungen. Die Frage nach der praktischen Anwendbarkeit der Nitrittestmethode in der Pädiatrie kann nach unseren Untersuchungen positiv beantwortet werden. Bei einer ausreichenden Menge reduzierender Keime im Urin und bei Vorhandensein des mit dem Wasser zugeführten Nitrats wird die Probe positiv ausfallen. Die falsch-positiven Ergebnisse der Anwendung des Niturtests® sind zu vermeiden, wenn der Urin unmittelbar nach der Miktion untersucht wird. Dagegen kann die Untersuchung eines Urins erst mehrere Stunden nach der Miktion sehr wohl zu falsch-positiven Ergebnissen führen, was bei der angewendeten Methode nicht überrascht. In jedem Fall muß ein positiver Ausfall des Niturtests® immer Anlaß zu weitergehender Diagnostik sein, auch wenn keine klinischen Symptome auf das Vorhandensein einer Pyelonephritis hinweisen. Anders ist die Situation bei negativem Testergebnis. Dieses kann dadurch zustande kommen, daß der Urin nitratfrei war, so daß trotz signifikanter Keimzahl keine Nitritbildung erfolgen konnte. Es kann aber auch dadurch zustande kommen, daß zu verschiedenen Zeiten von der gleichen Person entleerte Harne unterschiedliche Konzentrationen an Nitrat aufweisen können. Durch wiederholte Testung verschiedener Urinproben beim Verdacht auf das Vorliegen einer Pyelonephritis kann man diesen Mangel der Methode ausgleichen. Darüber hinaus kann ein negativer Niturtest® aber auch noch dadurch bedingt sein, daß die Verweildauer des Harns in den ableitenden Harnwegen nicht zur Bildung einer ausreichenden Menge von Nitrit aus Nitrat ausreicht. In derartigen Fällen kann nur die Inkubation des Urins mit oder ohne Nitratzusatz weiterhelfen.

Zusammenfassung: Bei Untersuchungen von 308 Urinen von 300 stat. Patienten mit dem Niturtest® zeigte sich, daß mit Ausnahme der Gruppe der Neugeborenen und der Säuglinge im ersten Trimenon der Nitratgehalt des Urins in den meisten Fällen (zwischen 78 und 98 % in den verschiedenen Altersstufen) ausreichte, um bei Zugabe einer Kultur reduzierender E. coli und anschließender Inkubation bei 37° einen Nitritnachweis zu ermöglichen. Da die Nitratzufuhr, die durch den Nitratgehalt des Trinkwassers erfolgt, mit Ausnahme der Stillperiode immer gesichert ist, ist auch in der Pädiatrie der Niturtest® als Schnelltest zum indirekten Nachweis reduzierender Bakterien im Urin zu verwenden.

Summary: Examination of 308 urine specimens from 300 hospitalized patients with the Nitur-test® showed that, with the exception of the group of newborns and infants during the first three months, the nitrate contents of the urine was sufficient in most cases (from 78 % to 98 % in the various age groups) to permit the demonstration of nitrite after the addition of a culture of reducing E. coli and subsequent incubation at 37° C. Since the intake of nitrate which takes place by the nitrate contents of the drinking water, is, with the exception of the period of nursing, always assured; the Nitur-test® can also be used in pediatrics as a rapid test for the indirect demonstration of reducing bacteria in the urine.

Résumé: L'examen de 308 urines de 300 malades hospitalisés, à l'aide de Niturtest®, a révélé qu'à l'exception du groupe des nouveau-nés et des nourrissons des trois premiers mois, le taux de nitrate de l'urine suffisait dans la majeure partie des cas (entre 78 et 98 % des cas dans les divers groupes d'âge), pour permettre la mise en évidence de nitrite par l'addition d'une culture d'E. coli réducteurs et une incubation subséquente à 37°. Comme l'apport de nitrate, fourni par l'eau potable, est toujours assuré sauf pendant la lactation, le Niturtest® est donc aussi utilisable en pédiatrie comme test rapide pour la mise en évidence indirecte des bactéries dans l'urine.

Schrifttum

Merrill, J. A., Colmore, J. P., Wilkerson, R. G., Braden, F., Des HAN, W., Am. J. Obsten. Gynec., 99, 216 (1967). — Böhne, C.: Med. Klin. 64, 887 (1969).

Anschr. d. Verf.: 8520 Erlangen, Loschgestr. 15

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546303_0072

Lebenslauf

Am 24. August 1941 wurde ich als einziger Sohn des Dipl.-Kaufmanns Karl Fuchs und seiner Ehefrau Josepha, geb. Hopf, in Nürnberg geboren und evangelisch getauft.
In Nürnberg besuchte ich zunächst die Volksschule und später das Neue Humanistische Gymnasium, das ich im Juli 1963 mit dem Reifezeugnis verließ.
Im Herbst 1963 begann ich das Medizinstudium in Erlangen, wo ich im Sommer 1964 das Vorphysikum und im Frühjahr 1966 das Physikum absolvierte.
Die ersten drei klinischen Semester verbrachte ich abwechselnd in Kiel und Innsbruck. Während dieser Zeit arbeitete ich als Famulus je einen Monat in einem Pathologischen Institut, in einer Inneren und Chirurgischen Klinik.
Im Winter 1967 kehrte ich an die Universität in Erlangen zurück, wo ich mir die Doktorarbeit und die Examensvorbereitung zur Hauptaufgabe machte. Im März 1969 werde ich mit dem medizinischen Staatsexamen beginnen.